

23394

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/445, 9/20, 9/50, 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59508 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 2000 (12.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT99/00276 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. November 1999 (16.11.99) (30) Prioritätsdaten: A 594/99 1. April 1999 (01.04.99) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG [AT/AT]; Boltzmanngasse 9a-11, A-1091 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANTSITS, Werner [AT/AT]; Nothartgasse 19, A-1130 Wien (AT). (74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: TOLPERISON-CONTAINING, PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: TOLPERISON ENTHALTENDE, PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR ORALEN VERABREICHUNG (57) Abstract The invention relates to a pharmaceutical preparation containing Tolperison or a salt thereof as an active ingredient in the form of a racemic mixture which can be a 50/50-racemat or a racemat with the preponderant content of the (-)-isomer of Tolperison. The pharmaceutical preparation is formulated as a solid or liquid medicament for oral administration. The active ingredient Tolperison that is present as 50/50-racemat or as racemat with a preponderant content of the (-)-isomer or the (+)-isomer is liberated from the preparation in the human body in a delayed manner and preferably in the intestinal canal. (57) Zusammenfassung Eine pharmazeutische Zubereitung enthält Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff in Form eines racemischen Gemisches, das ein 50/50-Racemat oder ein Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)- Isomeren von Tolperison sein kann. Die zur oralen Verabreichung bestimmte pharmazeutische Zubereitung wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison, der als 50/50-Racemat oder als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren oder des (+)-Isomeren vorliegt, aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert, bevorzugt im Darmtrakt freigesetzt wird.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung

5

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält.

10

Tolperison enthaltende Arzneimittel sind in den verschiedenen Zubereitungsformen bekannt. So beschreibt die EP 0 295 411 B eine pharmazeutische Zubereitung zur perkutanen Verabreichung von Tolperison oder einem Salz davon.

15

Auch andere Darreichungsformen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln sind bekannt. So beschreibt die JP 51091315 A einen stabilen Sirup von Tolperison, der zur oralen Verabreichung bestimmt ist.

20

Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskelrelaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon) mit der Summenformel $C_{16}H_{23}NO$.

25

Tolperison und dessen Salze sind als Wirkstoff zum Verbessern nicht nur verschiedener Symptome im Hinblick auf spastische Paralyse, sondern auch Muskeltonus, der von Krankheiten, wie cervikalem Syndrom, Gelenksentzündung und Rückenschmerzen, herrührt, bekannt.

30

Nachteilig beim oralen Verabreichen von Tolperison oder einem Salz davon ist es, daß die Wirkung rasch nachläßt, so daß Tolperison enthaltende Präparate mehrmals täglich genommen werden müssen, und daß der gastrointestinale Trakt des Patienten geschädigt werden kann.

35

Nachteil der perkutanen Anwendung, wie sie aus der EP 0 295 411 B bekannt ist, ist die nur unzureichende perkutane Absorption des pharmazeutischen Wirkstoffes Tolperison.

40

Der Wirkstoff Tolperison liegt als 50/50-Racemat vor. Untersuchungen haben ergeben, daß im Blut zu 90% das (-)-Isomere und zu nur 10% das (+)-Isomere von Tolperison vorliegt. Es wurde bislang nicht abschließend geklärt, ob das im Blut (von Menschen) vorliegende 90/10-

- 2 -

Racemat durch eine Umracemisierung oder durch verstärkte Resorption des (-)-Isomeren entsteht.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Zubereitung, die
5 Tolperison oder ein Salz davon enthält, zur Verfügung zu stellen, die oral verabreicht werden kann, ohne daß die Nachteile der bekannten oral verabreichbaren Zubereitungen des Tolperison auftreten.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer Zubereitung gelöst,
10 welche in Anspruch 1 gekennzeichnet ist.

Bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind Gegenstand der Unteransprüche.

15 Durch die erfindungsgemäße Zubereitung wird die bei bekannten, oralen Zubereitungen des Tolperison oder dessen Salzen rasch abflauende Wirkung durch eine lang andauernde Wirkung ersetzt, da die Zubereitung so hergestellt ist, daß der Wirkstoff Tolperison oder das Salz davon nur verzögert freigesetzt wird. Insbesondere kann bei
20 der erfindungsgemäßen Zubereitung vorteilhaft sein, daß die Verzögerung der Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison so eingestellt ist, daß Tolperison vornehmlich im Darm resorbiert wird.

Die Vorteile der kontrollierten Freisetzung von pharmazeutischen
25 Wirkstoffen sind auf dem Gebiet der Pharmazeutik gut bekannt und bestehen u.a. darin, daß ein gewünschter Gehalt an Wirkstoff im Blut über eine vergleichsweise lange Zeitspanne aufrechterhalten werden kann, so daß der Patient nicht mehr gezwungen ist, ein Arzneimittel mehrmals täglich zu sich zu nehmen.

30 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung von Tolperison oder Salzen davon können beispielsweise in Kombination mit verschiedenen Hydrogelen, die synthetisch, halbsynthetisch oder natürlichen Ursprungs sein können, vorliegen.

35 Orale Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes - im vorliegenden Tolperison oder ein Salz davon - sollen so einstellbar sein, daß die Freisetzungsraten und -profile den physiologischen und chronotherapeutischen Anforderungen entsprechend eingestellt werden
40 können. Dies erlaubt die erfindungsgemäße Zubereitung. Untersuchun-

- 3 -

gen haben gezeigt, daß das (-)-Isomere und das (+)-Isomere des Tolperison praktisch gleich wirksam sind. Daher sind auch racemische Mischungen von Isomeren des Tolperison im wesentlichen gleich wirksam wie das eine oder das andere Isomer alleine.

5

Tolperison kann in den erfindungsgemäßen Zubereitungen als 50/50-Racemat oder als von dem 50/50-Racemat abweichendes racemisches Gemisch vorliegen. Racemate, in welchen der Gehalt an dem (-)-Isomeren höher ist, als jener des (+)-Isomeren werden ebenfalls in Betracht gezogen. Racemate mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren von Tolperison (2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon) können als 90/10-Racemate vorliegen.

Nachstehend werden Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung angegeben.

Beispiel 1:

Kristallines Tolperison-Hydrochlorid (50/50-Racemat) mit einer Korngröße von 30 und 60 mesh wurden in eine mit Luftstrom betriebene Beschichtungs-Säule eingetragen und mit einem Gemisch aus einer Polymerlösung in Chloroform, die Ethylcellulose und Hydroxipropylcellulose sowie Methanol enthält, beschichtet. Die Beschichtungslösung wurde mit 2,5 bar Druck in die Säule mit einer Geschwindigkeit von 60 ml/min eingesprüht. Die Einlaßtemperatur betrug etwa 60°C. Nachdem das Zuführen der Beschichtung beendet war, wurden die rasch getrockneten, mit der Polymerbeschichtung versehenen Tolperison-Kristalle aus der Beschichtungs-Säule nach unten entnommen.

30 Beispiel 2:

In diesem Beispiel wurde eine wässrige, flüssige Suspension von Tolperison (50/50-Racemat) mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Das wässrige Vehikel wurde mit Tolperison gesättigt und enthielt in Wasser suspendiert mikroverkapseltes Tolperison. Tolperison ist in der gesättigten, wässrigen Lösung in einer seiner Löslichkeit entsprechenden Menge enthalten. Durch Verabreichung einer Suspension aus Tolperison enthaltenden Mikrokapseln in einem mit Tolperison gesättigten, wässrigen Vehikel ist es möglich, Tolperison in ausreichender Dosis zur Verfügung zu stellen. Dies kann dadurch er-

- 4 -

reicht werden, daß Tolperison in Form von suspendierten, Tolperison enthaltenden Mikrokapseln und Tolperison als wässrige Lösung in dem jeweils benötigten Mischungsverhältnis zur Verfügung gestellt werden. Die Menge von Tolperison in den Mikrokapseln kann vergrößert werden, um der Menge der durch die Mikrokapseln ersetzten Lösung von Tolperison Rechnung zu tragen.

Beispiel 3:

- 10 In diesem Beispiel wird zunächst ein Bindemittel für die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison hergestellt und dann zu diesem der Wirkstoff Tolperison (50/50-Racemat) zugegeben, worauf schließlich zu Tabletten verpreßt wird. Das Bindemittel für die verzögerte Freisetzung von Tolperison wird hergestellt, indem die
- 15 entsprechenden Mengen von Xanthan-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Calciumsulfat und Dextrose in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/ Granulierer 2 min lang trocken vermengt wurden. Noch während des Vermengens wurde dem zunächst noch trockenen Gemenge Wasser zugesetzt und dann 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem
- 20 Fließbettrockner getrocknet. Die so erhaltenen, getrockneten Granülen wurden dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Beispielsweise wurde das Bindemittel aus einem Gemenge aus 25 % Xanthan-Gummi, 25 % Johannisbrot-Gummi, 40 % Cellulose, 10 % Kalziumsulfat und 10 % Wasser (zugegeben während des Granulierens) hergestellt.
- 25 Als nächstes wurde das Bindemittel für verzögerte Freigabe mit der jeweils gewünschten Menge an Tolperison, das als Hydrochloridsalz eingesetzt wurde, in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/Granulierer 2 min lang gemischt. Bei laufendem Mischer wurde dem Gemenge eine
- 30 Lösung von Äthylcellulose in Äthanol zugesetzt und das Gemenge 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem Fließbettrockner getrocknet und dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Nach Zugabe eines geeigneten Tablettierhilfsmittels (z.B. Natriumstearylformurat) wurde weitere 5 min gemischt. Dieses schließlich
- 35 erhaltene Gemenge wurde zu Tabletten gepreßt.

Die so hergestellten Tabletten können in ihrer Freisetzungsrate dadurch beeinflußt werden, daß die Menge von Gummi in den Zubereitungen erhöht wird, da dann die Freisetzung des Wirkstoffes (Tolperison) abnimmt. So ist es beispielsweise möglich, mit den Tabletten

- 5 -

gemäß Beispiel 3 eine 24-Stunden-Dosierung von Tolperison zur Verfügung zu stellen.

Beispiel 4:

5

Eine Tolperison-Hydrochlorid (50/50-Racemat) als Wirkstoff enthaltende Tablette mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes enthält

10 Tolperisonhydrochlorid
Lactose
Methylhydroxypropylcellulose
Farbstoff
Wasser zur Granulatbildung
Magnesiumstearat
15 feindisperses Siliciumdioxid.

Zur Herstellung der Tabletten wurde wie folgt vorgegangen:

20 Der Farbstoff wurde in Wasser eingerührt, Tolperisonhydrochlorid, Lactose und Methylhydroxypropylcellulose wurden in einen Wirbelschichtgranulator eingegeben und mit der wässrigen, den Farbstoff enthaltenden Lösung granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden zusammen mit Magnesiumstearat und feindispersen Siliziumdioxid durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,25 mm gearbeitet und in einem
25 Mischer homogenisiert. Das so erhaltene Gemenge wurde auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 5:

30 Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wurde eine Zubereitung, die ein 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

Beispiel 6:

35

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wurde eine Zubereitung, die ein 80/20-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

40 Beispiel 7:

- 6 -

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wurde eine Zubereitung, die ein 70/30-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

5 Beispiel 8:

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 wurde eine Zubereitung, die ein 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

10

Beispiel 9:

Nach der Vorschrift von Beispiel 4 wurde eine Zubereitung, die ein 65/35-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

15

Beispiel 10:

Nach der Vorschrift von Beispiel 4 wurde eine Zubereitung, die ein 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

20

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt beschrieben werden:

25

Eine pharmazeutische Zubereitung enthält Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff in Form eines racemischen Gemisches, das ein 50/50-Racemat oder ein Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren von Tolperison sein kann. Die zur oralen Verabreichung, bestimmte pharmazeutische Zubereitung wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison, der als 50/50-Racemat oder als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren oder des (+)-Isomeren vorliegt, aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert, bevorzugt im Darmtrakt freigesetzt wird.

30

35

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, derart, daß über einen längeren Zeitraum eine für einen therapeutischen Effekt im menschlichen Körper wirksame Menge an Tolperison freigesetzt wird.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als feste orale Zubereitung in Form eines Granulates oder in Form einer Tablette formuliert ist.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung formuliert ist.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison derart formuliert ist, daß Tolperison vorwiegend im Darm des menschlichen Körpers resorbiert wird.
5. Pharmazeutische Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Tolperison als Racemat enthält.
6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Tolperison als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren enthält.
7. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Tolperison als Racemat mit überwiegendem Anteil des (+)-Isomeren enthält.
8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur oralen Verabreichung und zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison oder einem Salz zubereitet ist, derart, daß über einen längeren Zeitraum eine für einen therapeutischen Effekt im menschlichen Körper wirk-

- 8 -

same Menge an Tolperison freigesetzt wird.

- 5 9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als feste orale Zubereitung in Form eines Granulates oder in Form einer Tablette formuliert ist.
- 10 10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung formuliert ist.
- 15 11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison derart formuliert ist, daß Tolperison vorwiegend im Darm des menschlichen Körpers resorbiert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: 1al Application No

PCT/AT 99/00276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/445 A61K9/20 A61K9/50 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AKITO, EIICHIRO ET AL: "Stable toluperizone hydrochloride sirup" retrieved from STN Database accession no. 85:182420 CA XP002129514 cited in the application abstract & JP 51 091315 A (NIPPON KAYAKU CO., LTD., JAPAN) 10 August 1976 (1976-08-10)</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	<p>1,3-5,8, 10,11</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2000

Date of mailing of the international search report

16/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 99/00276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 248 (C-193), 4 November 1983 (1983-11-04) & JP 58 135806 A (NIPPON KAYAKU KK), 12 August 1983 (1983-08-12)	1,2,4,5, 8,9,11
Y	abstract	6,7
X	GB 1 480 175 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB;NIPPON KAYAKU KK) 20 July 1977 (1977-07-20) page 1, line 91 - line 96; claims; example 1 page 2, line 48 - line 67	1,2,4,5, 8,9,11
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: "Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" retrieved from STN Database accession no. 116:187387 XP002129515 abstract & YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: " Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" CHEM. PHARM. BULL., vol. 40, no. 1, 1992, pages 272-274,	6,7
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 002, no. 081 (C-016), 28 June 1978 (1978-06-28) & JP 53 040779 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 13 April 1978 (1978-04-13) abstract	6,7
A	US 4 702 918 A (USHIMARU KOICHI ET AL) 27 October 1987 (1987-10-27) column 1, line 5 - line 8; claims column 2, line 6 - line 44 column 4, line 4 - line 5 column 4, line 61 -column 5, line 2	1,2,4,5, 8,9,11
A	US 4 996 058 A (SINNREICH JOEL) 26 February 1991 (1991-02-26) column 1, line 4 - line 7; claims column 2, line 31 - line 37 column 3, line 59 -column 4, line 19 column 6, line 9	1,2,4,5, 8,9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT 99/00276

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 4, 5, 8, 11
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1, 4, 5, 8, 11

The relevant Patent Claims Nos. 1, 4, 8, 11 and 5, insofar as they pertain to the subject matter of Patent Claim Nos. 8 and 11, relate to a preparation respectively characterized by a worthwhile peculiarity or quality, namely a preparation for the delayed release of the active substance Tolperison.

The patent claims thus comprise all preparations which have this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such preparations. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the preparation in terms of the outcome. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely to the sections concerning Patent Claims Nos. 2, 3, 6-7, 9, 10, the examples on page 3 – page 6, the delayed release of the active substance Tolperison irrespective of the pharmaceutical form, and to a pharmaceutical preparation "per se" which contains Tolperison or a salt thereof as a racemate.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 51091315 A	10-08-1976	NONE	
JP 58135806 A	12-08-1983	NONE	
GB 1480175 A	20-07-1977	JP 1073469 C JP 51054918 A JP 54036644 B DE 2544881 A FR 2287215 A	30-11-1981 14-05-1976 10-11-1979 22-04-1976 07-05-1976
JP 53040779 A	13-04-1978	NONE	
US 4702918 A	27-10-1987	JP 1057086 B JP 1570416 C JP 61043108 A DE 3527852 A FR 2568472 A GB 2163648 A,B IT 1184688 B	04-12-1989 25-07-1990 01-03-1986 20-02-1986 07-02-1986 05-03-1986 28-10-1987
US 4996058 A	26-02-1991	AT 85518 T AU 2236688 A CA 1331341 A DD 282392 A DE 3878361 A DK 516888 A EP 0307904 A FI 884280 A,B, GR 3007695 T HR 940445 A IE 62990 B IL 87710 A JP 1102020 A JP 2738936 B KR 9609408 B MX 13023 A NO 178095 B NZ 226210 A PT 88505 A,B SI 8811742 A,B	15-02-1993 23-03-1989 09-08-1994 12-09-1990 25-03-1993 19-03-1989 22-03-1989 19-03-1989 31-08-1993 30-04-1996 08-03-1995 21-06-1992 19-04-1989 08-04-1998 19-07-1996 01-12-1993 16-10-1995 26-04-1990 01-10-1988 31-12-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00276

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/445 A61K9/20 A61K9/50 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AKITO, EIICHIRO ET AL: "Stable toluperizone hydrochloride sirup" retrieved from STN Database accession no. 85:182420 CA XP002129514 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & JP 51 091315 A (NIPPON KAYAKU CO., LTD., JAPAN) 10. August 1976 (1976-08-10)</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1,3-5,8, 10,11</p>

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

16/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/AT 99/00276

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 248 (C-193), 4. November 1983 (1983-11-04) & JP 58 135806 A (NIPPON KAYAKU KK), 12. August 1983 (1983-08-12)	1,2,4,5, 8,9,11
Y	Zusammenfassung	6,7
X	GB 1 480 175 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB;NIPPON KAYAKU KK) 20. Juli 1977 (1977-07-20) Seite 1, Zeile 91 - Zeile 96; Ansprüche; Beispiel 1 Seite 2, Zeile 48 - Zeile 67	1,2,4,5, 8,9,11
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: "Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" retrieved from STN Database accession no. 116:187387 XP002129515 Zusammenfassung & YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: " Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 40, Nr. 1, 1992, Seiten 272-274,	6,7
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 002, no. 081 (C-016), 28. Juni 1978 (1978-06-28) & JP 53 040779 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 13. April 1978 (1978-04-13) Zusammenfassung	6,7
A	US 4 702 918 A (USHIMARU KOICHI ET AL) 27. Oktober 1987 (1987-10-27) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 44 Spalte 4, Zeile 4 - Zeile 5 Spalte 4, Zeile 61 -Spalte 5, Zeile 2	1,2,4,5, 8,9,11
A	US 4 996 058 A (SINNREICH JOEL) 26. Februar 1991 (1991-02-26) Spalte 1, Zeile 4 - Zeile 7; Ansprüche Spalte 2, Zeile 31 - Zeile 37 Spalte 3, Zeile 59 -Spalte 4, Zeile 19 Spalte 6, Zeile 9	1,2,4,5, 8,9,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/ 00276

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,4,5,8,11
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2 .

Ansprüche Nr.: 1, 4, 5, 8, 11

Die geltenden Patentansprüche 1, 4, 8 11, und 5 insoweit der Gegenstand der Patentansprüche 8 und 11 betroffen sind, beziehen sich auf eine Zubereitung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich eine Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Zubereitungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Zubereitungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Zubereitung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Patentansprüche 2, 3, 6-7, 9, 10, und die Ausführungsbeispiele auf Seite 3 - Seite 6, und die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison ungeachtet der pharmazeutischen Form, und eine pharmazeutische Zubereitung "per se", die Tolperison oder ein Salz davon als Racemat enthält.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00276

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 51091315 A	10-08-1976	KEINE	
JP 58135806 A	12-08-1983	KEINE	
GB 1480175 A	20-07-1977	JP 1073469 C	30-11-1981
		JP 51054918 A	14-05-1976
		JP 54036644 B	10-11-1979
		DE 2544881 A	22-04-1976
		FR 2287215 A	07-05-1976
JP 53040779 A	13-04-1978	KEINE	
US 4702918 A	27-10-1987	JP 1057086 B	04-12-1989
		JP 1570416 C	25-07-1990
		JP 61043108 A	01-03-1986
		DE 3527852 A	20-02-1986
		FR 2568472 A	07-02-1986
		GB 2163648 A,B	05-03-1986
		IT 1184688 B	28-10-1987
US 4996058 A	26-02-1991	AT 85518 T	15-02-1993
		AU 2236688 A	23-03-1989
		CA 1331341 A	09-08-1994
		DD 282392 A	12-09-1990
		DE 3878361 A	25-03-1993
		DK 516888 A	19-03-1989
		EP 0307904 A	22-03-1989
		FI 884280 A,B,	19-03-1989
		GR 3007695 T	31-08-1993
		HR 940445 A	30-04-1996
		IE 62990 B	08-03-1995
		IL 87710 A	21-06-1992
		JP 1102020 A	19-04-1989
		JP 2738936 B	08-04-1998
		KR 9609408 B	19-07-1996
		MX 13023 A	01-12-1993
		NO 178095 B	16-10-1995
		NZ 226210 A	26-04-1990
		PT 88505 A,B	01-10-1988
		SI 8811742 A,B	31-12-1996